UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1977 - Thèse n° 402

PHARMACOCINETIQUE DE L'AMOXICILLINE CHEZ LA FEMME EN TRAVAIL. ETUDE DE SON PASSAGE PLACENTAIRE. POSSIBILITES D'UTILISATION AU COURS DES RUPTURES PREMATUREES DES MEMBRANES ET D'AUTRES INFECTIONS OBSTETRICALES.

Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le jeudi 29 septembre 1977

par Charles-Henri de VEDRINES
né le 11 mars 1948 à Caudéran (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.-P. DUBECQ	Professeur	Président
M. J. BENTÉGEAT	Professeur	
M. B.LENG	Agrégé.....	Juges
M. J. LATRILLE	Agrégé.....	
M. J.-J. LENG	Agrégé.....	

Éditions Bergeret, 71-73, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1977 – Thèse n° 402

PHARMACOCINETIQUE DE L'AMOXICILLINE CHEZ LA FEMME EN TRAVAIL. ETUDE DE SON PASSAGE PLACENTAIRE. POSSIBILITES D'UTILISATION AU COURS DES RUPTURES PREMATUREES DES MEMBRANES ET D'AUTRES INFECTIONS OBSTETRICALES.

Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le jeudi 29 septembre 1977

par Charles-Henri de VEDRINES
né le 11 mars 1948 à Caudéran (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.-P. DUBECQ	Professeur	Président
M. J. BENTÉGEAT	Professeur	
M. B.LENG	Agrégé.....	Juges
M. J. LATRILLE	Agrégé.....	
M. J.-J. LENG	Agrégé.....	

Éditions Bergeret, 71-73, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"Plus lèu que medecin val mai veire de vin"

Marcel Gary
Curè de Monsempron

A Christine, MA FEMME

Ce travail porte témoignage de la patience que tu as manifestée et de l'aide que tu m'as apportée, tout au long de mes études. Mais, il ne constitue qu'une étape face aux espoirs que tu portes en toi et à ce que nous construirons encore ensemble.

A MES PARENTS

Vous avez tout mis en œuvre pour nous donner à chacun un métier.
Cette thèse est le signe de la réussite de votre délicate entreprise, qu'elle soit aussi l'objet de votre satisfaction et la marque de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS VEDRINES
ET DE MON GRAND-PERE D'ADHEMAR

Nous ne sommes qu'un maillon d'une longue chaîne.
Puissions-nous être aussi solide que vous l'avez été.

A MA GRAND-MERE

C'est pour nous une grande joie que de pouvoir vous dédier ce travail.
Qu'il soit le témoignage de notre affection et de notre respect pour vous et toute votre génération.

A MES FRERES ET SŒURS, BEAUX-FRERES et BELLES-SŒURS

Que notre bonne entente et notre affection soient toujours notre force.

A MES ONCLES ET TANTES

Avec une pensée particulière pour ceux qui pourront trouver dans ce travail la concrétisation de l'aide qu'ils m'ont apportée.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de mon affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A ceux qui nous ont apporté leur aide

A Mesdames les Sages-Femmes de la Maternité B

Pour votre patience et votre collaboration mais aussi pour la part active que vous avez prise dans l'apprentissage de notre métier. Soyez-en sincèrement remerciées.

A Mademoiselle Françoise MERCATBIDE

Que nous remercions pour sa collaboration technique.

A Mademoiselle M.C. SAUX

Votre dextérité à manier les mathématiques n'a d'égale que votre spontanéité et votre gentillesse. Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de tous nos remerciements.

A Marc NADAU

Dont le travail et les conseils nous ont été d'une grande aide.

A Monsieur Albert OLAYA

Par votre accueil et votre efficacité, vous nous avez créé des conditions de travail agréables. Nous vous en remercions et sommes heureux de pouvoir figurer sur la longue liste des étudiants qui vous ont dédié leurs travaux.

Au Laboratoire BEECHAM-SÉVIGNÉ

Avec tous nos remerciements.

Monsieur le Docteur B. LENG

Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux
Associate visiting research Professor of medicine of the city university of New-York (Division of infections diseases : Mount Sinai Hospital)

Ce travail a été pour nous l'occasion de vous rencontrer et de partager votre passion pour la Recherche. Nous garderons le souvenir de la gentillesse et de la simplicité avec lesquelles vous nous avez toujours accueilli.
Vos critiques et vos connaissances nous ont permis de réaliser cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profonde admiration.

Monsieur le Professeur J. BENTEGEAT

Professeur sans Chaire d'Immunologie, Sérologie et Hématologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes académiques

Comment traduire la joie que vous m'avez procurée en acceptant de siéger à mon jury. Elle traduit l'affection d'un petit cousin envers son aîné et l'admiration d'un jeune médecin pour l'un de ses Maîtres.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.P. DUBECQ

Professeur titulaire de Clinique d'Accouchements
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service

L'enseignement clair et vivant que vous nous avez prodigué au cours de notre formation générale nous a tout naturellement conduit à entreprendre le C.E.S. sous votre autorité.

Nous tenons à vous remercier de l'accueil que vous avez toujours réservé à nos demandes et de la richesse de votre enseignement, auquel nous nous efforcerons de rester fidèle.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Que ce soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre vive reconnaissance et notre respectueux attachement.

PHARMACOCINETIQUE DE L'AMOXICILLINE CHEZ LA FEMME EN TRAVAIL ETUDE DE SON PASSAGE PLACENTAIRE POSSIBILITES D'UTILISATION AU COURS DES RUPTURES PREMATUREES DES MEMBRANES ET D'AUTRES INFECTIONS OBSTETRICALES

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION 5

II - PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE 7

1) RAPPEL PHARMACOLOGIQUE 8

A) Secteur maternel 8

B) Secteur placentaire 9

C) Secteur ovulaire 11

2) RAPPEL DE PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES 12

III - EXPOSE DE NOS RESULTATS 13

1) MATERIEL ET METHODES 14

A) Protocole d'étude 14

B) Dosage de l'antibiotique 17

a) Principe 17

b) Dosage de l'amoxicilline 17

. Organisme-test 17

. Milieu de culture 17

. Disque antibiotique 17

. Réalisation des gammes 17

. Préparation des échantillons 18

. Analyse des résultats 18

2) RESULTATS 18

A) Injection intramusculaire 18

a) Taux sériques maternels d'amoxicilline 18
b) Taux sériques de l'enfant 19
c) Taux amniotiques 19
d) Taux urinaires fœtaux 20

B) Injection intraveineuse 20
a) Taux sériques maternels 20
b) Taux sériques fœtaux 20
c) Taux amniotiques 21
d) Conclusion 21

IV - DETERMINATION DE LA DEMI-VIE DE L'AMOXICILLINE APRES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRE ET INTRAVEINEUSE 22

- *DETERMINATION DE LA DEMI-VIE APRES INJECTION INTRAMUSCULAIRE* 23

1) METHODE GRAPHIQUE 23

2) METHODE MATHEMATIQUE 23

- *DETERMINATION DE LA DEMI-VIE APRES INJECTION INTRAVEINEUSE* 24

. *Sujet A* 24
Méthode graphique 24
Méthode mathématique 24
. *Sujet B* 25
Méthode graphique 25
Méthode mathématique 25

V - ETUDE COMPARATIVE DE CES RESULTATS AVEC CEUX OBTENUS AVEC LA METAMPICILLINE, LE CEFAPRIM ET LA CEFAZOLINE 26

a) Etude comparative métampicilline/ amoxicilline 27
b) Etude comparative céfaprim/ amoxicilline 28
c) Etude comparative cefazoline/ amoxicilline 28

VI - ATTITUDES THERAPEUTIQUES AU COURS DE LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES 29

VII - TENTATIVE DE THERAPEUTIQUE APRES RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES 33

a) Protocole 34
b) Résultats 34
c) Applications cliniques 34

VIII - CONCLUSION 36

- I -

I N T R O D U C T I O N

L'ouverture de la cavité ovulaire consécutive à une rupture prématurée des membranes peut être suivie d'une infection amniotique responsable de troubles observés chez le nouveau-né et chez sa mère.

De nombreux auteurs refusent la prescription d'une "couverture" antibiotique en raison de la diversité des germes. D'autres la conseillent à la lumière de leur expérience.

Nous ne prétendons pas résoudre ce difficile problème, mais apportons quelques éléments supplémentaires à une éventuelle discussion.

Nous avons pour cela étudié le passage transplacentaire de l'amoxicilline chez des femmes en travail.

Nous nous proposons donc :

1°) de faire un rappel de la pharmacodynamie des médicaments,

2°) d'exposer nos résultats,

3°) de les comparer à ceux obtenus antérieurement avec d'autres antibiotiques : métampicilline, céfaprim et céfazoline,

4°) de tenter de montrer la place que peut prendre l'amoxicilline dans le traitement de la rupture prématurée des membranes.

- II -

LA PHARMACODYNAMIE DES MEDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La gestation entraîne chez la femme des modifications physiologiques importantes, dont la connaissance est nécessaire lorsque l'on envisage l'administration de substances exogènes et plus particulièrement de médicaments (NADAU 69, ROYER 82).

1) RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

A) Secteur maternel

Les modifications physiologiques qui peuvent avoir une influence sur le métabolisme des médicaments sont nombreuses.

- Variations du secteur liquidien qui se traduisent par une hémodilution et une rétention hydrique essentiellement intra-cellulaire.
- Chute de l'albumine et augmentation des protéines de transport telles que T.B.G. (thyroïde binding globulin) et transcortin.
- Activité glomérulaire et tubulaire importante qui intervient directement sur l'élimination du produit administré chez la mère.
- Diminution considérable d'activité du système microsomial d'inactivation des drogues par l'hépatocyte.
- Métabolisme et excrétion maternels de la drogue qui vont régler l'apport du médicament chez le fœtus. Ainsi, une chute des concentrations sanguines maternelles entraîne une inversion des échanges et une disparition du médicament chez le fœtus.

Les métabolites hépatiques des médicaments sont en général éliminés mais certains d'entre eux peuvent être responsables d'accidents néfastes pour le fœtus (mépiridine), travaux de MORISSON et Coll.(66).

B) *Secteur placentaire*

Trait d'union entre la mère et le fœtus, il règle l'apport nutritif et médicamenteux de ce dernier. Ces échanges font intervenir de nombreux éléments : la surface des villosités placentaires, l'épaisseur de la barrière placentaire, certains facteurs physiques telles les pressions hydrostatiques, osmotiques, enfin les concentrations existant de part et d'autre de la membrane placentaire.

La coexistence de plusieurs mécanismes va permettre le passage à travers le placenta de différentes substances.

- Le plus fréquemment utilisé est la diffusion simple qui consiste en l'équilibration des potentiels chimiques de part et d'autre d'une membrane semi-perméable.

- La diffusion facilitée, en plus du gradient de concentration, fait intervenir la membrane cellulaire. Ceci permet des passages plus importants que ceux observés lors de la diffusion simple.

Ces deux mécanismes n'entrainent aucune concentration d'énergie.

- Par contre, le transport actif, qui correspond à un transfert contre un gradient électro-chimique, implique une dépense d'énergie. Son existence n'est pas encore entièrement prouvée.

- Les anticorps et les hématies répondent à des processus d'échanges particuliers au niveau de la barrière placentaire (pinocytose, pores placentaires).

En dehors de ces différents mécanismes dont les plus utilisés sont la diffusion simple et la diffusion facilitée, de nombreux autres éléments participent aux échanges fœto-maternels :

Les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 600 diffusent aisément, celles au contraire dont le poids moléculaire est supérieur à 1 000 passent avec difficulté. La structure spatiale des molécules joue un rôle.

- L'intensité du gradient de pression détermine le sens des échanges (fœtus-mère ou mère-fœtus).

Ce gradient est fonction des quantités injectées, de la voie d'injection, de la distribution du produit dans les différents secteurs et du catabolisme au niveau maternel, fœtal et placentaire.

- La pénétration d'une substance à travers une membrane biologique est inversement proportionnelle à son degré d'ionisation mais dans le cas du placenta cela n'est pas vrai pour tous les produits. Cependant, les salicylates, bien que très ionisés, traversent rapidement. Certaines substances, telle la tubocurarine (très ionisée et peu soluble dans les lipides) ne devraient pas franchir la barrière placentaire. En fait,quels que soient ses caractères physico-chimiques, une substance traversera toujours le placenta dans la mesure où sa concentration maternelle est suffisament importante.

- Les substances lipo-solubles diffusent rapidement.

- La fixation à des macro-molécules placentaires peut aboutir à des taux sanguins maternels importants et à une fixation placentaire élevée avec une concentration fœtale basse.

- Le rôle d'une protéine de transport a été mis en évidence par l'étude de certains antibiotiques (dicloxacilline et méthicilline).

La méthicilline est fixée à 40 %, la dicloxacilline à 95 %. Il en résulte un transfert plus rapide de la méthicilline.

Il existe également des différences d'affinité d'un même produit suivant l'origine fœtale ou maternelle des protéines.

- BECKETT et TAYLOR font intervenir le pH sanguin pour expliquer ces différences de concentration maternelle et fœtale.

- Enfin, le transport actif dans le sens fœtus-mère serait plus important à la fin qu'au début de la grossesse.

A côté de ces mécanismes, le placenta, par le jeu de son métabolisme propre, joue un rôle important dans ces échanges. En effet, de nombreuses substances enzymatiques ont été découvertes à son niveau. Elles peuvent modifier

le devenir d'une substance administrée à la mère et avoir des effets nocifs et indésirables pour le fœtus. Ces substances peuvent induire différents processus métaboliques : oxydation, réduction, hydrolyse et cojugaison.

La vascularisation placentaire joue un rôle dans les échanges et toute modification des volumes, de la pression et du débit de la perfusion placentaire va retentir sur ces transferts. Certaines substances, enfin, peuvent, par leur action propre, modifier la circulation placentaire.

C) *Secteur ovulaire*

La distribution des médicaments entre le fœtus et la mère est fonction des affinités physiologiques et des propriétés physico-chimiques de cette substance. Chez le fœtus, les médicaments suivent une évolution parallèle à celle de la mère mais il faut noter que certains produits ont un tropisme particulier pour un organe donné.

La distribution d'une substance est plus lente chez le fœtus que chez la mère (DAWES 21). Les délais d'équilibrations de part et d'autre du placenta sont régis par plusieurs facteurs : le volume placentaire, le débit placentaire maternel et le débit hépatique fœtal.

Le métabolisme fœtal des médicaments est variable suivant les drogues employées et l'âge de la grossesse. Ceci est évident au niveau du foie où existe une activité microsomiale importante en début de grossesse, et modérée à la fin. Il existe une activité métabolique certaine au niveau des surénales et du rein fœtal.

- Des études de la circulation fœtale et fœto-placentaire démontrent que certains médicaments administrés à la mère peuvent agir sur cette circulation. Il en résulte un risque important de souffrance fœtale par modification de l'équilibre acido-basique du fœtus (anesthésiques locaux et généraux, substances actives sur le système nerveux sympatique et parasympatique).

2) RAPPEL DE PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES.

- La gravidité ne semble pas avoir d'influence sur le métabolisme de tous les antibiotiques. Néanmoins, les concentrations obtenues chez la femme enceinte semblent inférieures à celles que l'on rapporte chez le sujet normal après injection d'une même dose (NADAU 69, JOHNSON-GOOD 31).

- Le transfert des antibiotiques se situe au niveau du placenta mais les membranes sont concernées par ces échanges.

- Les antibiotiques parviennent au fœtus par la circulation et par les membranes. Le passage dans le liquide amniotique se fait en partie par l'intermédiaire des mictions fœtales. La voie digestive fœtale intervient dans la résorption.

- STEWARD, cité par NADAU (69), montre la présence tardive d'ampicilline dans le liquide amniotique 24 heures après l'injection du produit à la mère, ainsi que l'absence d'accumulation même après injections répétées. Ce dernier point semble en contradiction avec les constatations que nous avons faites avec l'amoxicilline.

- III -

EXPOSE DE NOS RESULTATS

Nous avons étudié au Service de Clinique d'Accouchement Maternité B (C.H.U. de Bordeaux) la pharmacocinétique de l'amoxicilline (*), nouvelle pénicilline A non encore commercialisée sous la forme injectable.

1) MATERIEL ET METHODES

A) *Protocole d'étude*

- Une dose unique d'amoxicilline (1g) est injectée par *voie intramusculaire profonde* à des patientes en travail.

Dès la rupture spontanée ou artificielle des membranes, une sonde intra-utérine de calibre suffisant (sonde duodénale n° 14 ou 16) terminée par un robinet à trois voies est introduite de manière aseptique.

Les prélèvements de liquide amniotique (10cc) sont effectués toutes les trentes minutes en même temps que les prélèvements maternels sanguins au pli du coude (5 cc).

- Un dernier prélèvement de liquide amniotique est pratiqué lors du dégagement du siège.
- Un échantillon de sang est prélevé au niveau du cordon après sa section.
- Les urines de l'enfant sont recueillies à la naissance dans un certain nombre de cas.

Les échantillons sanguins reposent une heure à la température du laboratoire, puis sont centrifugés pendant 20 minutes à 3 000 tours/mn. Le liquide amniotique et les urines sont filtrés.

Les prélèvements sont alors congelés à - 20° C et stockés jusqu'au moment du dosage de l'antibiotique (trois ou quatre jours au plus tard).

(*) *(Clamoxyl. Laboratoires Beecham-Sévigné).*

- Une dose unique d'amoxicilline est injectée par *voie intraveineuse*.

Protocole d'injection : le produit (1g) dilué dans 50 CC de sérum glucosé à 5 % est infusé au rythme de 50 gouttes/mn afin que la perfusion dure vingt minutes.

Les prélèvements de liquide amniotique et de sang maternel sont effectués toutes les quinze minutes pendant les quatre premières heures puis toutes les trente minutes jusqu'à l'accouchement.

- Le nombre de cas étudiés se répartit ainsi :

INJECTION INTRAMUSCULAIRE..... 20 cas (Tableau I)

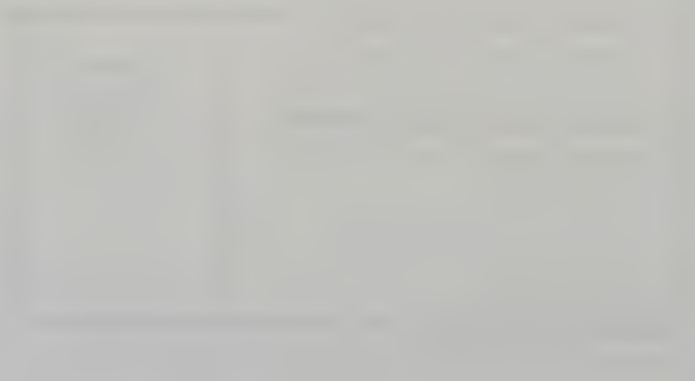
INJECTION INTRAVEINEUSE..... 8 cas (Tableau II)

Tableau I - Injection intramusculaire d'amoxicilline

Temps écoulé entre l'heure d'injection et l'heure de l'accouchement	*Nombre de sujets*
1 h	4
1 h 30	3
2 h	3
2 h 30	2
3 h	2
3 h 30	1
4 h	1
4 h 30	2
6 h	1
7 h	1

Tableau II - Injection intraveineuse d'amoxicilline

Temps écoulé entre l'heure d'injection et l'heure de l'accouchement	*Nombre de sujets*
- d'1 h	1
+ de 1 h à - de 2 h	4
+ de 5 h	3



B) Dosage de l'antiqué

a) Principe

Les dosages sont effectués en milieu solide, selon la technique de diffusion en gélose sur boîtes de Pétri de 10 cm de diamètre.

La diffusion d'un antibiotique dans un milieu gélosé contenant un germe sensible détermine une zone d'inhibition dont le diamètre est fonction du logarithme de la concentration de l'antibiotique. La mesure des diamètres comparée à celle obtenue avec des doses connues permet de déterminer la concentration d'antibiotique présente dans l'échantillon étudié.

b) Dosage de l'amoxicilline

- Organisme-test

Bacillus Subtilis A.T.C.C. 66.33
Un millilitre d'une solution de Bacillus Subtilis est mélangé à 100 ml de milieu de culture.

- Milieu de culture

L'antibiotic Médium Penassay I de Difco est stérilisé avant l'adjonction du germe test. Chaque boîte contient 6 ml de milieu qui est ensemencé avec le Bacillus Subtilis à une température comprise entre 48° et 52° C.

- Disques antibiotiques

Il s'agit de disques de papier filtre (Schleicher & Schüll GmbH) de 6 mn de diamètre. Ils sont imprégnés par capillarité.

- Réalisation des gammes

Une solution mère d'amoxicilline dosée à 1 000 mcg/ml est préparée à partir d'une poudre titrée à 860 mcg/mg (Laboratoires Beecham-Sévigné).

1 mg de poudre = 860 mcg de principe actif,
1,16 mg de poudre = 1.000 mcg de principe actif.

Puis, par dilution de la solution mère, on obtient des solutions à 1 000-100-10 mcg/ml. Les gammes témoins vont de 1,5 mcg/lm à 24 mcg/ml.

La méthode est identique pour les urines (24-12-6-3) mais on remplace le sérum témoin par un tampon I (Tampon phosphate I pH 6,0 ± 0,05).

- Préparation des échantillons

Les dix premiers échantillons prélevés sont dilués au 1/5 lorsque l'antibiotique est administré par voie veineuse.

- Analyse des résultats

Chaque boîte de Pétri reçoit 4 disques d'un même échantillon. Les diamètres d'inhibition sont mesurés après 18 heures d'incubation à 37°C.

Les résultats des témoins rapportés sur papier semi-logarithmique permettent d'obtenir une droite.

A partir de ce graphique, les concentrations d'antibiotique sont déterminées en fonction du diamètre de la zone d'inhibition.

2) RESULTATS

A) *Injection intramusculaire*

a) Taux sériques maternels d'amoxicilline (Tableau III, fig. 1)

L'injection intramusculaire de 1 g d'amoxicilline permet d'obtenir un chiffre maximum de 10,10 mcg/ml au bout d'une heure trente avec des variations importantes selon les patientes (de 3,2 à 18 mcg/ml). Leur poids explique en partie ces écarts.

Les taux sériques diminuent ensuite :

8,33 mcg/ml à la 2ème heure
5,25 mcg/ml à la 3ème heure
3,6 mcg/ml à la 4ème heure
2,15 mcg/ml à la 5ème heure
1,20 mcg/ml à la 6ème heure

b) Taux sériques de l'enfant (Tableau IV, fig.1)

Le taux maximum est de 6,6 mcg/ml à la 3ème heure, c'est-à-dire 1h 30 après la mère.

Le produit n'apparaît dans le sang fœtal qu'après 1 heure (nous n'avons pas pu réaliser de prélèvement au cours des 30 premières minutes après l'injection). Ces taux sont de l'ordre de 2 mcg/ml, ce qui laisse supposer que le produit est déjà présent au cours de la première demi-heure qui suit l'injection. Ils diminuent progressivement pour atteindre 1,3 mcg/ml à la 6ème heure.

Le taux sanguin fœtal maximum représente les 3/5 du taux maternel sanguin maximum.

Les concentrations sanguines maternelles et fœtales sont équilibrées entre 2h 30 et 3h.

2h 30	MERE.....	6 mcg/ml
	FOETUS.....	5,35 mcg/ml
3h	MERE.....	5,24 mcg/ml
	FOETUS.....	6,6 mcg/ml
4h	MERE.....	3,6 mcg/ml
	FOETUS.....	2,6 mcg/ml
6h	MERE.....	1,20 mcg/ml
	FOETUS.....	1,30 mcg/ml

c) Taux amniotiques (Tableau V, fig. 1)

Les taux sont faibles à la première heure et augmentent de façon significative après quatre-vingt dix minutes pour atteindre le chiffre de 8,26 mcg/ml à la 3ème heure. La concentration maxima se situe à la 6ème heure (8,8 mcg/ml).

Fait remarquable, ces chiffres restent élevés pendant plusieurs heures et la suite de notre travail semble démontrer qu'il y a accumulation du produit dans le liquide amniotique.

d) Taux urinaires fœtaux

Ils ont pu être déterminés trois fois et sont de l'ordre de 12 à 20 mcg/ml.

Les concentrations sériques d'antibiotiques chez la femme enceinte sont inférieures à celles obtenues chez le sujet non gravide. Cette différence est due à l'existence d'un troisième compartiment et à une augmentation de la clearance glomérulaire au moment du travail.

. Sujet non gravide = 22,51 mcg/ml (ROLLINSON)
. Femme enceinte = 10,10 mcg/ml

B) *Injection intraveineuse*

a) Taux sériques maternels (Tableau VI)

L'injection intraveineuse de 1 g d'amoxicilline permet l'obtention d'un taux maximum (45,07 mcg/ml) un quart d'heure après l'arrêt de l'infusion avec des variations selon les patientes de 15 mcg/ml à 180 mcg/ml.

Les taux décroissent progressivement :

8,27 mcg/ml à 1h
2,71 mcg/ml à 2h
1,73 mcg/ml à 3h
0,54 mcg/ml à 4h
0,22 mcg/ml à 5h
0,12 mcg/ml à 6h

b) Taux sériques fœtaux (Tableau VII)

Les chiffres obtenus sont trop peu nombreux pour que l'on puisse tirer des conclusions précises. De plus, nous n'avons pas eu dans notre étude d'accouchement survenant 15 mn après l'injection de l'antibiotique.

Néanmoins, le produit semble apparaître rapidement dans le sang fœtal puisqu'à 30 mn, nous trouvons 10,5 mcg/ml. Il y demeure longtemps car à 1h 15, nous avons 9 mcg/ml et à 4h 30, la concentration est de 1,7 mcg/ml.

c) Taux amniotiques (Tableau VIII)

L'amoxicilline est présente dans le liquide amniotique 15 mn après la fin de l'injection dans plus de la moitié des cas.

Un taux moyen supérieur à 1 mcg/ml est obtenu quarante cinq minutes après la fin de l'injection. Le chiffre maximum est de 5,8 mcg/ml à la quatrième heure.

d) Conclusion

Il semble, à la lumière de ces résultats, que l'amoxicilline traverse rapidement la barrière placentaire puisqu'elle apparaît dans le liquide amniotique un quart d'heure après la fin de l'infusion.

Les taux retrouvés plusieurs heures après la fin de l'infusion intraveineuse ne permettent pas de conclure en raison du nombre trop restreint de cas longtemps suivis.

Nous avons enfin noté d'importantes variations de concentrations selon le poids des patientes. Les chiffres les plus élevés se retrouvent souvent chez les femmes de faible poids.

- IV -

DETERMINATION DE LA DEMI-VIE DE L'AMOXICILLINE APRES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRE ET INTRAVEINEUSE

DETERMINATION DE LA DEMI-VIE APRES INJECTION INTRAMUSCULAIRE

Cette détermination peut se faire par deux méthodes : l'une graphique, l'autre mathématique.

1) *Méthode graphique*

On trace sur papier semi-logarithmique la courbe des concentrations de l'antibiotique en fonction du temps et l'on calcule la demi-vie au cours de la *phase d'élimination*.

Cette demi-vie est définie comme le temps nécessaire pour que la concentration sanguine diminue de moitié.

Ainsi, nous obtenons dans le cas d'une injection intramusculaire *(fig. 2)* :

$$t1/2\ \beta = 1{,}55 \text{ h soit } 1 \text{ h } 33 \text{ mn}$$

2) *Méthode mathématique*

Nous utilisons une calculatrice Hewlett Packard HP 97 programmable.

Le programme S0-03A Curve fitting est introduit dans la machine et permet d'intégrer un certain nombre d'opérations.

L'élimination est une fonction exponentielle de la forme :

$$C = C_o e - \beta t$$

C = concentration en fonction du temps
C_o = concentration au temps t_o
β = pente de la droite d'élimination

Nous savons qu'il existe une équation mathématique reliant la demi-vie à la pente de la droite d'élimination telle que :

$$t1/2\ \beta = \frac{\log n2}{\beta} \quad \text{(log. népérien de 2)}$$

or log n2 = 0,693

$$t1/2\ \beta = \frac{0,693}{\beta}$$

Dans ce cas :

$$\beta = 0,45^{\ h-1}$$

$$t1/2\ \beta = \frac{0,693}{0,450} = 1,54 \text{ h soit } 1 \text{ h } 32 \text{ mn}$$

Il faut préciser que nous avons utilisé volontairement la moyenne des concentrations obtenues chez 20 patientes.

Si nous voulions être plus précis, il faudrait déterminer pour chaque patiente la pente de la droite d'élimination, la demi-vie étant égale à la moyenne obtenue à partir de ces différentes pentes.

DETERMINATION DE LA DEMI-VIE APRES INJECTION INTRAVEINEUSE

Nous n'avons pu suivre toutes les patientes pendant un temps suffisamment long, et de ce fait, les calculs n'ont pu être réalisés sur l'ensemble des sujets de notre étude.

Nous avons donc pris deux exemples : Sujet n° A et Sujet n° B *(Tableau VII)*.

Sujet n° A

Méthode graphique (fig. 3)

L'élimination est calculée à partir de 4 h 30.

La demi-vie est égale à :

$t1/2\ \beta = 1,4$ h soit 1 h 24 mn

Méthode mathématique

$\beta = 0,541$

Soit :

$$t1/2\ \beta = \frac{0,693}{0,5041} = 1,38 \text{ h soit } 1 \text{ h } 22 \text{ mn}$$

Sujet n° B

Méthode graphique (fig. 4)

L'élimination est déterminée à partir de 3 h

La demi-vie est égale :

$t1/2\ \beta = 1,05$ h soit 1 h 3 mn

Méthode mathématique

$$t1/2\ \beta = \frac{0,693}{\beta}$$

$$\beta = 0,670$$

Soit :

$$t1/2\ \beta = \frac{0,693}{0,670} = 1,03 \text{ h soit } 1 \text{ h } 1 \text{ mn}$$

Le cœfficient de corrélation r^2 est satisfaisant car égal à 0,992.

Ces résultats sont peu différents de ceux obtenus chez le sujet normal après injection intraveineuse en flash d'1 g d'amoxicilline.

Dans ce cas :

La demi-vie est égale à 1,03 soit 1 h 1 mn.

Les macroconstantes (B. LENG, M.C. SAUX, J. LATRILLE, 60) sont :

$A = 31,44$ mg
$B = 7,5$ mg
$\alpha = 3,76\ h^{-1}$
$\beta = 0,67\ h^{-1}$

Les microconstantes sont :

$K12 = 0,86\ h^{-1}$
$K21 = 1,18\ h^{-1}$
$Kel = 1,88\ h^{-1}$

- V -

ETUDE COMPARATIVE DE CES RESULTATS AVEC CEUX OBTENUS AVEC LA METAMPICILLINE LE CEFAPRIM ET LA CEFAZOLINE

Il nous a paru intéressant de confronter nos résultats avec ceux obtenus précédemment dans le même département avec la métampicilline et deux céphalosporines : le céfaprim et la céfazoline. (NADAU, 69).

Ces comparaisons s'attachent d'avantage à préciser le pourcentage du médicament retrouvé chez le fœtus et dans le liquide amniotique qu'à comparer des concentrations d'antibiotique proprement dites.

a) Etude comparative métampicilline/amoxicilline (fig. 5)

La métampicilline franchit très rapidement la barrière placentaire. En effet, trente minutes après injection intramusculaire d'un gramme, le pic est atteint tant chez la mère que chez le fœtus et le rapport :

$$\frac{\text{taux maximum fœtal}}{\text{taux maximum maternel}} = \frac{1}{3}$$

Si l'on considère les concentrations d'antibiotiques dans le liquide amniotique, elles sont maxima une heure trente après l'injection et le rapport :

$$\frac{\text{taux maximum dans le liquide amniotique}}{\text{taux maximum maternel}} = \frac{1}{4}$$

Dans le cas de l'amoxicilline *(fig. 5)*, le rapport :

$$\frac{\text{taux maximum fœtal}}{\text{taux maximum maternel}} = \frac{3}{5}$$

et le rapport :

$$\frac{\text{taux maximum dans le liquide amniotique}}{\text{taux maximum maternel}} = \frac{4}{5}$$

Il semble que la diffusion de l'amoxicilline dans le liquide amniotique soit plus importante que celle de la métampicilline mais nous devons préciser que dans notre première étude les patientes n'ont pu être suivies assez longtemps.

b) Etude comparative céfaprim/amoxicilline (fig. 7)

Le taux maximum dans le sang fœtal est égal à plus du quart du taux maximum maternel. Quant aux concentrations amniotiques, elles correspondent pratiquement aux 2/5 des concentrations maternelles.

Bien que le transfert placentaire de céfaprim soit plus rapide que celui de l'amoxicilline, la concentration est plus élevée chez le fœtus et dans le liquide amniotique avec ce dernier produit.

c) Etude comparative céfazoline/amoxicilline (fig. 8)

La quantité d'antibiotique qui diffuse à travers le placenta est beaucoup plus importante avec la céfazoline. Mais la concentration fœtale au moment du pic est égale au tiers de la concentration maternelle et la concentration dans le liquide amniotique aux 2/5 de la concentration maternelle.

Ceci démontre l'excellente diffusion de l'amoxicilline qui traverse la barrière placentaire moins vite mais plus complètement que les autres molécules étudiées.

- VI -

ATTITUDES THERAPEUTIQUES AU COURS DE LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES

Il est admis depuis longtemps (JEANIN, 42) que la cavité amniotique s'infecte très vite après rupture des membranes.

Les infections graves, cliniquement évidentes, demeurent exceptionnelles de nos jours, mais les formes infra-cliniques sont fréquentes et responsables d'accidents chez le nouveau-né.

Elles représentent donc une menace pour l'enfant d'où l'intérêt de leur dépistage et de leur traitement précoces. Ceci est difficile car les signes cliniques sont discrets, souvent absents (les résultats des examens complémentaires sont tardifs).

Les germes rencontrés dans le milieu vaginal sont très variés. Les plus fréquents sont les colibacilles, les streptocoques, les staphylocoques, les protéus, les perfringens, plus rarement les pyocianiques et les serratia.

Devant une telle situation, le médecin est amené à envisager l'oportunité d'un *traitement antibiotique prophylactique orienté*.

Certains auteurs refusent l'antibiothérapie préventive systématique pour de nombreuses raisons.

- Ils considèrent que l'incidence générale de l'infection est faible et que les infections sont rarement sévères. Il en résulte que 85 % des patientes reçoivent des antibiotiques sans raison alors même que certaines sont infectées malgré le traitement préventif.

- Un autre argument de valeur est le risque de phénomènes allergiques ou toxiques qui peuvent prendre des allures parfois dramatiques.

L'apparition de souches devenues résistantes peut être le résultat d'une antibiothérapie mal conduite.

BRESSE, cité par GIBBS (28), et LACARCE (53) démontrent que la morbidité périnatale augmente chez les enfants de mères traitées.

Pour HUMPHREY, l'utilisation d'antibiotiques ne permet pas de modifier de façon significative la morbidité maternelle, même si le temps de latence est supérieur à 18 heures.

RUSSEL et ANDERSON (83) obtiennent d'excellents résultats en procédant ainsi :

- Ils considèrent que toute patiente ayant une gestation de plus de 36 semaines doit accoucher 18 à 24 heures après la rupture des membranes (95 % de succès).

- Ils conseillent d'attendre pour les grossesses de moins de 36 semaines en soumettant la malade à des soins minutieux du périnée, au repos au lit, au contrôle fréquent de la température. Ils recommandent de ne pas pratiquer de touchers pelviens répétés.

Devant cette apparente inefficacité, un argument supplémentaire est à considérer ; le prix d'un traitement préventif systématique et prolongé.

Au total, ce traitement prophylactique ne peut se justifier que dans la mesure où son efficacité est significative.

D'autres auteurs raisonnent de façon différente. Ils utilisent largement les antibiotiques et constatent une diminution de la morbidité maternelle.

BURCHELL, cité par GIBBS (28), pense que l'antibiothérapie prophylactique fait diminuer la morbidité périnatale et la morbidité maternelle. Dans un groupe témoin, le taux de morbidité est de 21 % alors que dans le groupe des sujets traités, il est de 10 %.

LACARCE (53) constate une diminution des infections amniotiques lorsque l'antibiotique est administré à dose suffisante et qu'il possède une large spectre d'activité. Il note ainsi une diminution de la mortalité fœtale. Mais, ces résultats doivent être abordés avec réserve car d'autres éléments entrent en jeu dans cette amélioration (pas d'étude en double aveugle).

L'auteur bordelais au terme d'une étude complète reste partisan d'une antibiothérapie préventive, mais il est toujours conscient des risques inhérents à une telle attitude.

GIBBS (28), enfin, estime utile l'antibiothérapie prophylactique au cours de rupture prématurée des membranes (R.P.M.).

Au total, le problème du traitement des R.P.M. reste controversé. Il résulte de notre étude trois attitudes possibles :

- l'abstention thérapeutique jusqu'à l'apparition de signes patents d'infection amniotique ;
- un déclenchement du travail dans les vingt-quatre heures qui suivent la R.P.M. (mais risque de prématurité) ;
- une antibiothérapie prophylactique adaptée et qui répond de à certaines règles bactériologiques et pharmacocinétiques.

Une quatrième attitude peut être envisagée :

- prélèvements immédiats, mise en culture et antibiogramme ;
- en attendant, antibiotique à large spectre s'il existe des signes cliniques d'infection.

On se heurte cependant à des difficultés lors du prélèvement du liquide amniotique qui est souvent souillé par la flore vaginale.

- VII -

TENTATIVES DE THERAPEUTIQUE APRES RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES

Nous avons traité quatre patientes affectées d'une rupture prématurée des membranes (R.P.M.).

a) Protocole

Injection d'un gramme d'amoxicilline par voie intramusculaire profonde toutes les huit heures jusqu'à l'accouchement.

Ne sont retenues dans cette étude que les malades ayant eu un temps de latence de seize heures au moins, c'est-à-dire ayant reçu deux injections d'amoxicilline au minimum.

Notre série porte sur quatre patientes qui ont reçu respectivement 2-3 ou 5 grammes du produit. Aucune ne présentait de signe de morbidité.

Les échantillons ont été prélevés et conservés par la même méthode que celle utilisée précédemment,

Les prélèvements furent réalisés au début du travail toutes les heures. Le temps séparant la dernière injection du premier prélèvement est de quatre à six heures.

b) Résultats

Nous constatons que les concentrations fœtales et maternelles d'antibiotiques sont équivalentes à celles que nous avons observées précédemment.

Par contre, il existe de façon constante une accumulation importante du produit dans le liquide amniotique. La moyenne des chiffres obtenus est de 17,8 mcg/ml avec des extrêmes allant de 24 mcg/ml à 12 mcg/ml.

c) Applications cliniques

Chez deux de ces patientes, Madame R. et Madame M., nous avons pu pratiquer des cultures de liquide amniotique.

Obs. I : Madame R. (Tableau X)

Troisième geste, primipare de 28 ans, 72 kg.

- terme dépassé,
- entre dans le service pour une rupture prématurée des membranes,
- reçoit un gramme d'amxicilline toutes les huit heures,
- le temps de latence est de quarante-quatre heures et la patiente reçoit au total cinq grammes d'amoxicilline,
- sa température à l'entrée dans le service est de 37°5 C et de 36°8 C au moment de l'accouchement,
- des prélèvements bactériologiques ont été pratiqués durant le travail et la mise en culture est négative.

Obs. II : Madame M. (Tableau X)

Quatrième geste, troisièmepare, 26 ans, 48 kg.

- bassin transversalement rétréci,
- entre dans le service pour rupture prématurée des membranes et reçoit le même traitement que la patiente précédente,
- le temps de latence est de vingt-huit heures. La malade reçoit trois injections d'antibiotique,
- Sa température est de 37°4 C à son entrée et de 37°C à l'accouchement,
- la mise en culture du liquide amniotique est négative.

Cette série est trop peu importante pour conclure mais il est certain que chez les patientes ainsi traitées, les concentrations antibiotiques dans le liquide amniotique sont suffisamment élevées pour détruire la plupart des germes gram positifs et un grand nombre de bacilles gram négatifs *(Tableau III)*.

- VIII -

C O N C L U S I O N S

Notre propos n'est pas de démontrer l'intérêt d'un traitement antibiotique dans le cadre des R.P.M. mais de prouver simplement qu'en cas d'utilisation d'amoxicilline injectable chez la femme enceinte :

1°) Le produit traverse rapidement la barrière placentaire et les concentrations antibiotiques sont élevées dans le liquide amniotique.

2°) Le produit diffuse d'autant plus vite dans la cavité amniotique qu'il est administré par voie veineuse.

3°) Il existe lors d'un traitement une accumulation importante du médicament dans le liquide amniotique.

4°) Le spectre d'activité du produit est identique, voire supérieur à celui de l'ampicilline.

5°) Son efficacité dans le traitement d'un grand nombre d'infections obstétricales, y compris la fréquente listériose est à souligner.

6°) Sa toxicité est nulle, hormis les cas d'allergie communs à toutes les pénicillines.

L'amoxilline injectable paraît donc avoir une place de choix dans le traitement des infections gynéco-obstétricales en raison de son excellent spectre d'activité et de sa très bonne diffusion.

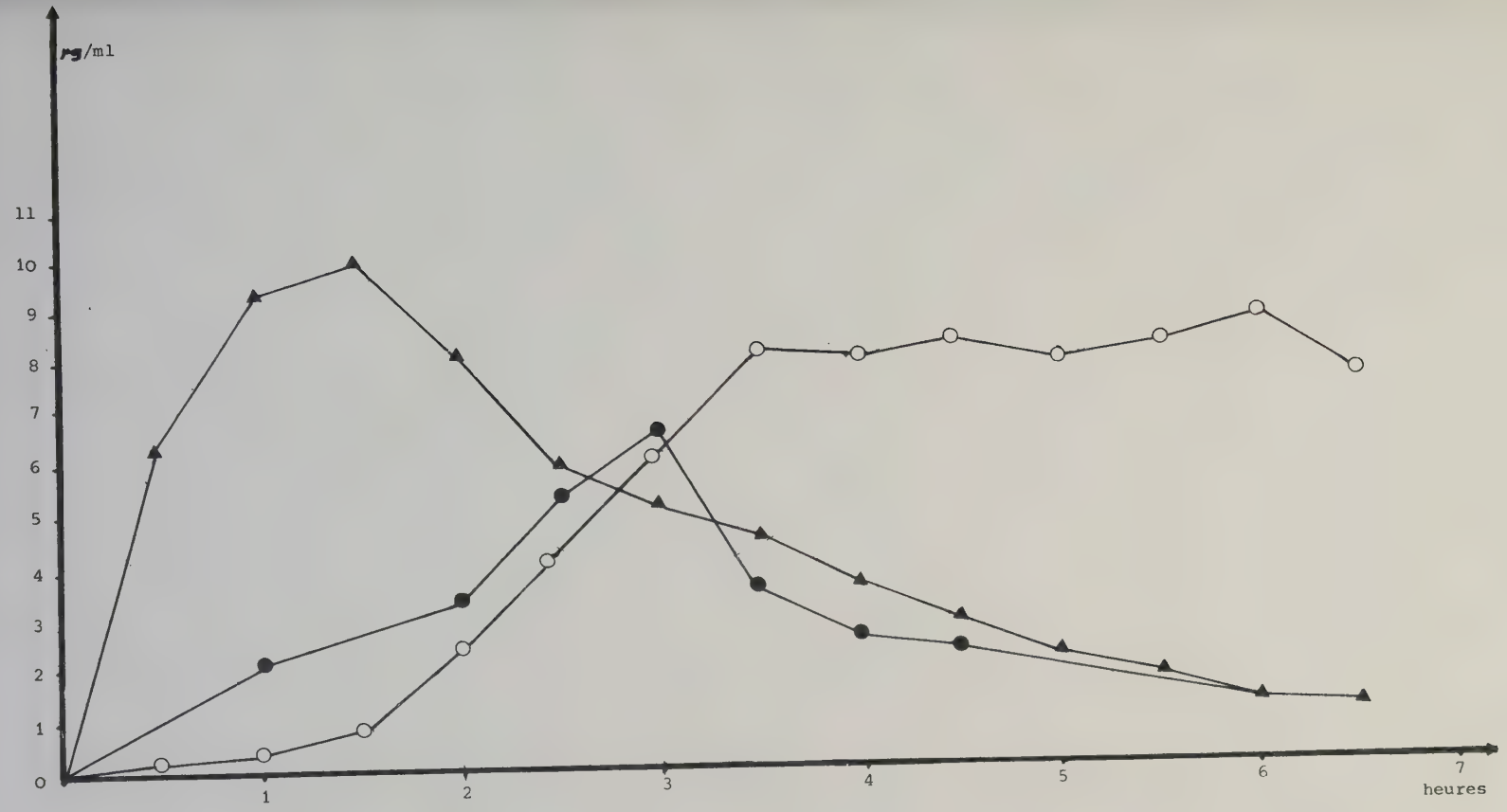


Fig.1.- Taux sériques maternels (▲) et foetaux (●), concentration (µg/ml) dans le liquide amniotique (○) en fonction du temps, après injection intra-musculaire d'un gramme d'amoxicilline à la mère.

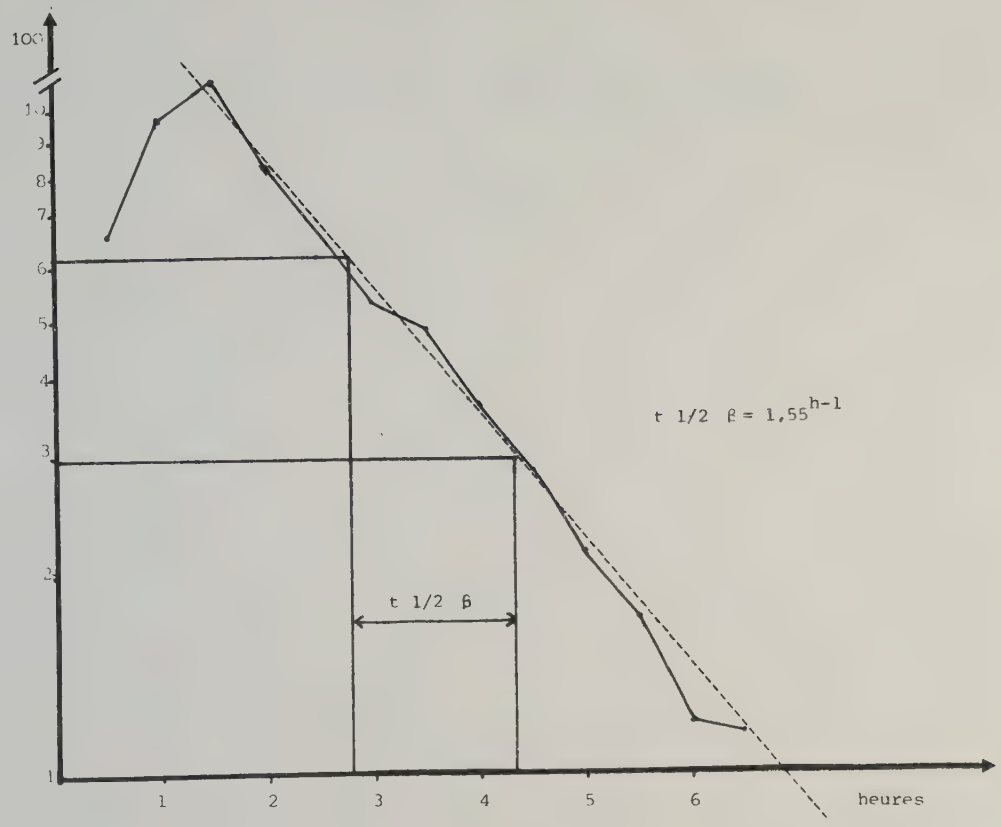


Fig.2. - Détermination graphique de la demi-vie sérique de l'amoxicilline lors de l'injection d'un gramme du produit par voie intra-musculaire.

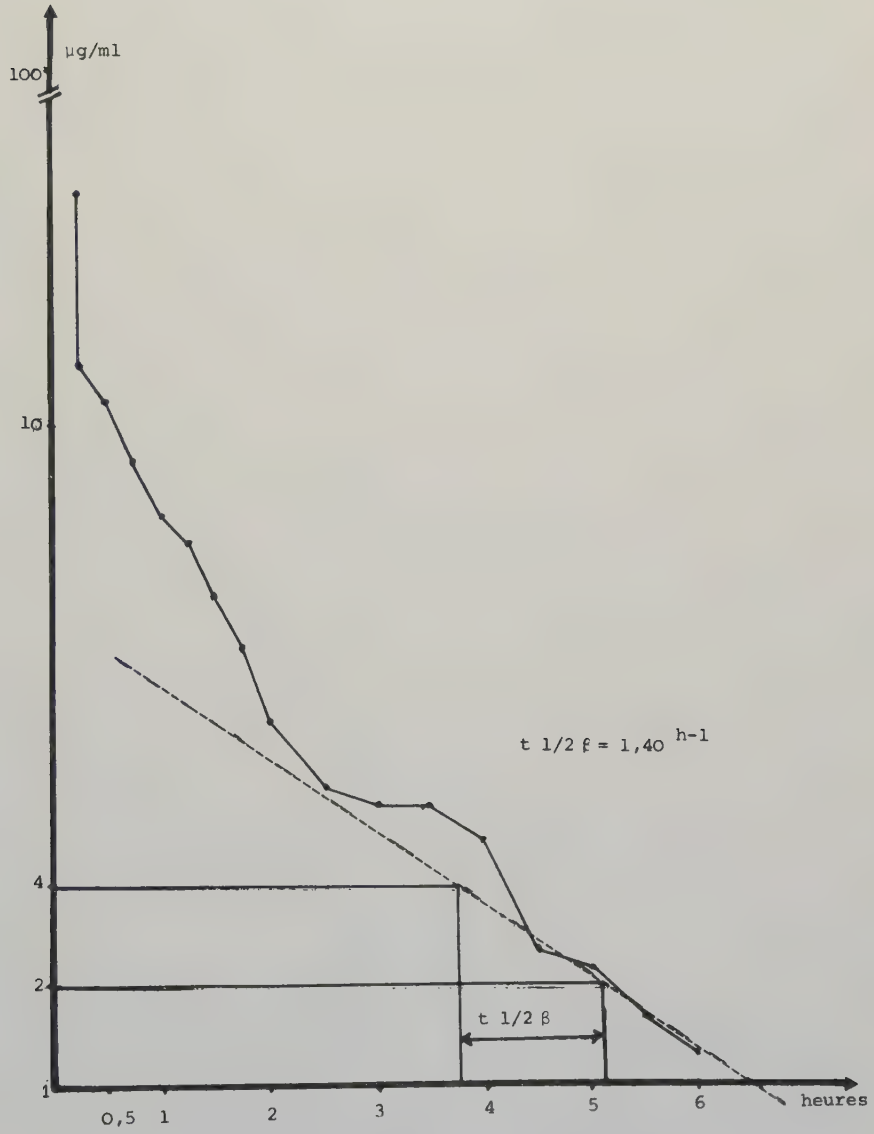


Fig.3.- Détermination graphique de la demi-vie sérique après injection intra-veineuse d'un gramme d'amoxicilline à Mme A.

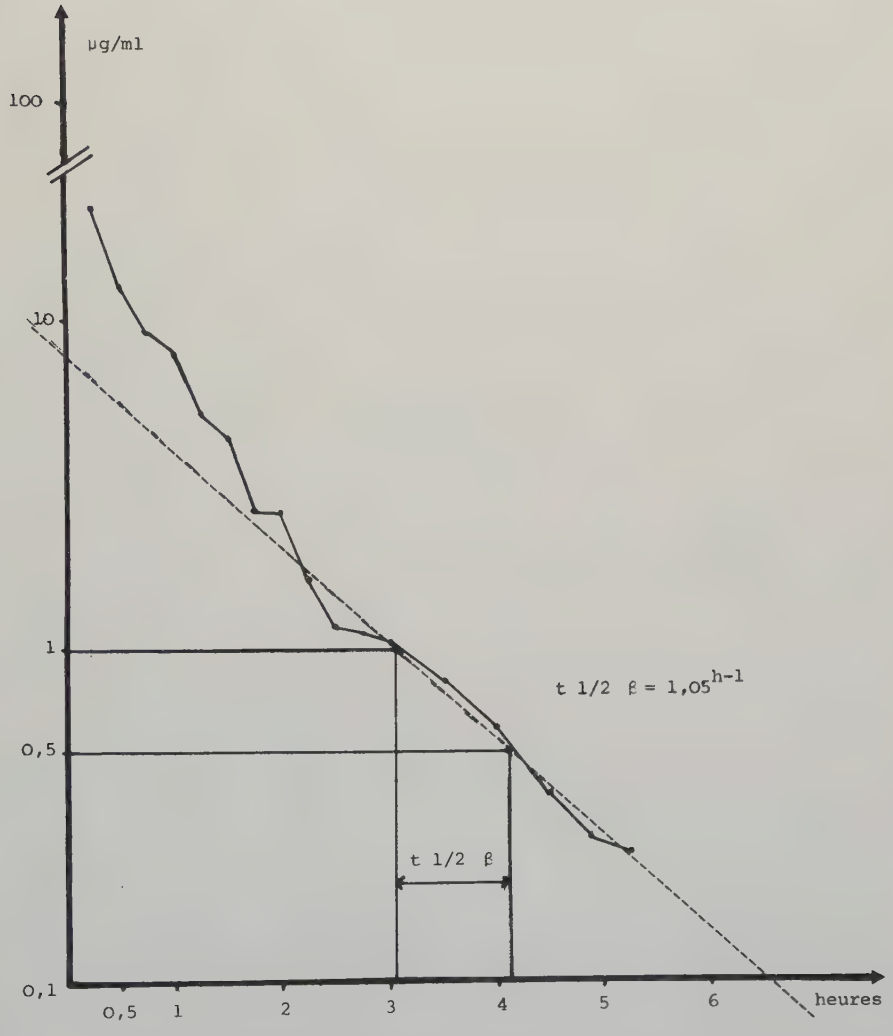


FIG.4.- Détermination graphique de la demi-vie sérique après injection intra-veineuse d'un gramme d'amoxicilline à Mme B.

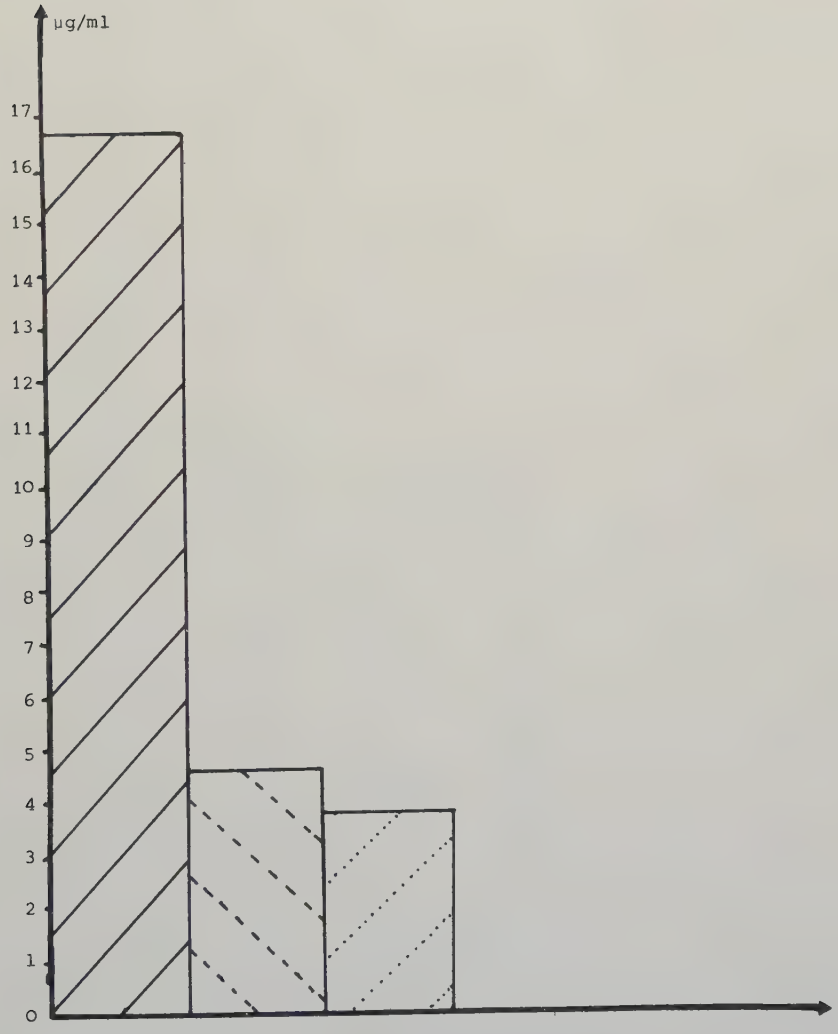


FIG.5.- Courbe comparative des concentrations maternelles ( ) foetales ( ) et amniotiques ( ) après injection intra-musculaire d'un gramme de matampicilline à la mère.

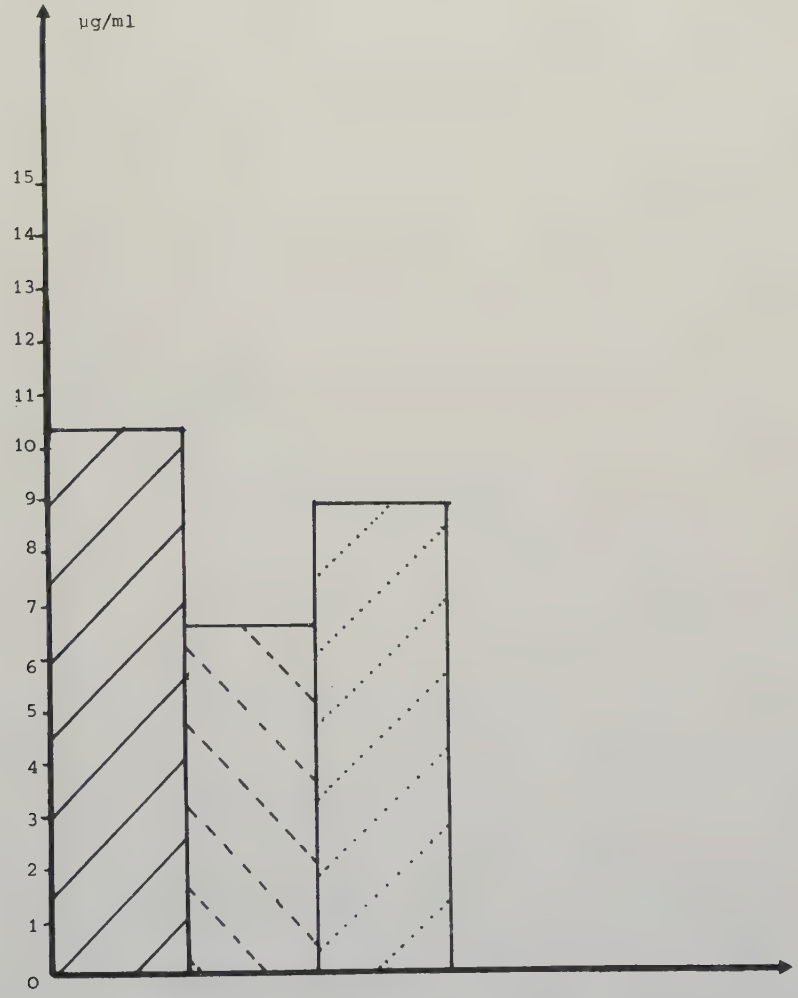


FIG.6.- Courbe comparative des concentrations maternelles (▨) foetales (▩) et amniotiques (▩) après injection intramusculaire de 1 gramme d'amoxicilline à la mère.

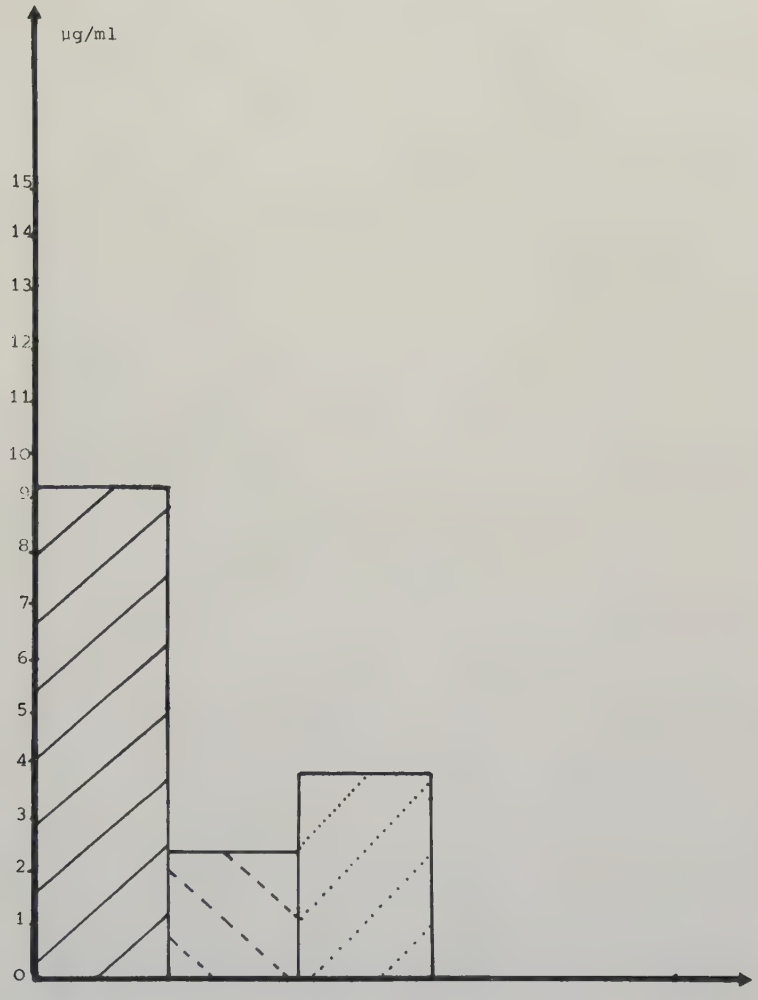


FIG.7.- Courbe comparative des concentrations meternelles (▨) foetales (▩) et amniotiques (▩) après injection intramusculaire de 1 gramme de cefaprim à la mère.

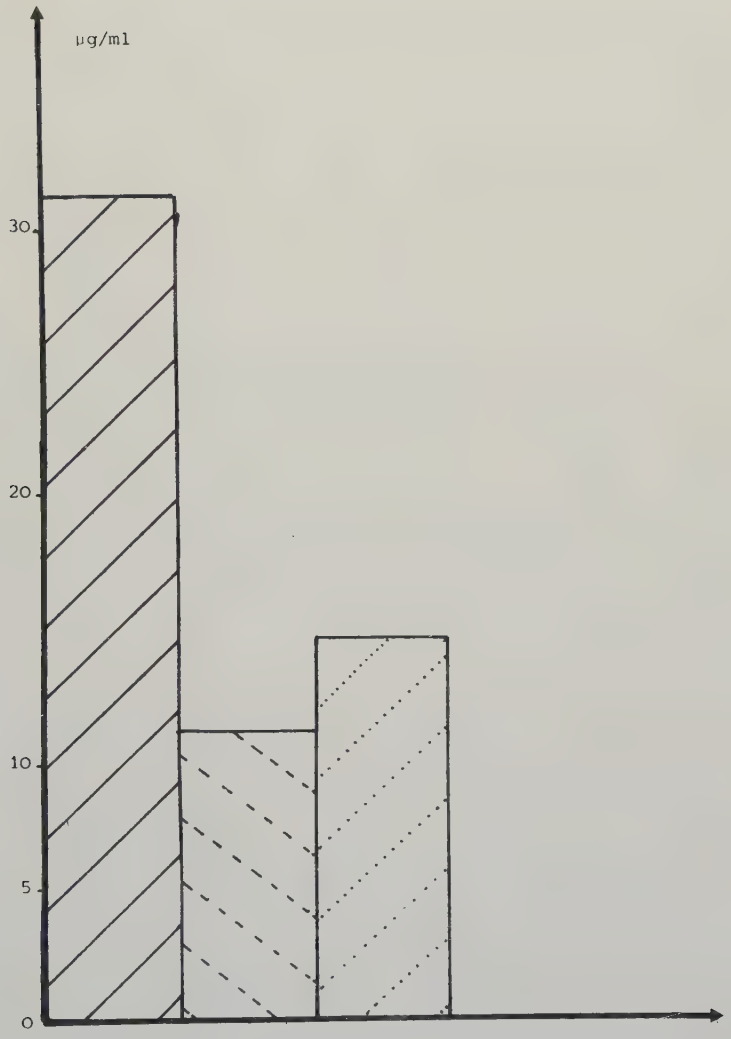


FIG. 8.- Courbe comparative des concentrations maternelles (▨) foetales (▩) et amniotiques (▩) après injection intra-musculaire de 1 gramme de cefazoline à la mère.

TABLEAU III :SPECTRE ANTIBACTERIEN DE L'AMOXICILLINE

G E R M E S	*C.M.I. (µg/ml)*
Staphylococcus aureus NCTC 6571 (penicillin sensitive)	0,1
Staphylococcus aureus (penicillinase producing)	250
β-hæmolytic streptococcus	0,01
α-hæmolytic streptococcus	0,1
Streptococcus pneumoniæ	0,05
Streptococcus fæcalis	1,25
Corynebacterium diphteriæ gravis NCTC 3985	0,02
Bacillus anthracis NCTC 8234	0,25
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,25
Sarcina lutea NCTC 8340	0,005
Erysipelothrix rhusiopathiæ NCTC 8163	0,02
Listeria monocytogenes NCTC 5348	0,1
Brucella melitensis NCTC 8223	0,1
Brucella suis NCTC 5061	0,25
Brucella abortus NCTC 8226	0,05
Brucella abortus NCTC 8038	0,25
Bordetella pertussis	0,5
Hæmophillus influenzæ	0,25
Hæmophillus aegyptius NCTC 8502	0,5
Pasteurella septica NCTC 948	0,5
Pasteurella pseudotuberculosis NCTC 8315	0,5
Escherichia coli NCTC 10418	5,0
Salmonella typhi	1,25
Salmonella typhimurium	2,5
Shigella sonnei	2,5
Shigella flexneri	2,5
Klebsiella ærogenes	250
Enterobacter aerogenes	250
Pseudomonas æruginosa	500
Proteus mirabilis	2,5
Proteus mirabilis (penicillinase producing strain)	500
Proteus morganii	250
Proteus rettgeri & vulgaris	50
Vibrio choleræ NTCT 8021	5,0
Neisseria meningitidis NCTC 8339	0,02
Neisseria gonorrhoeæ	0,05
Bacteroïdes fragilis	25

TABLEAU IV CONCENTRATIONS D'AMOXICILL
APRES INJECTION D'UN GRA

NOM	POIDS	30'	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h	3 h
PAD...,	59	5.4	9.2	10				
CAC...,	76	0.92	2.5	3.2	4.3	3		
BEN...,	66	3.4	5.2	5.8	6.2	4.9	4.3	4.
FIG...,	60		9.6		9.2			
MOR...,	66	1.6	4.8					
DES...,	75	13	20.05	18	15	12		
BRE...,	67	1.5	3.6					
MEC...,	60	3.4	9.8	9				
LEP...,	72	4.1	5		7.2	4.7	4.6	3.5
OUG...,	67	7.4	10.05					
NAC...,	56	12	18.5	18	12			
RAL...,	66	2.5	16.5	11				
TAU...,	67	0.70	4.7					
GAY...,	66	1.2	4.2	5.4	4.3	3.6	2.7	
VED...,	64	10.05	14	11	10.05			
RIB...,	62	9.8	14.5	15	10.05	8.4	8.2	6.3
MON...,	67	2.6	7.6					
DOU...,	74	14	15					
VAL...,	48	24	12	8.4		7.2	6.4	4.8
DUC...,	67		3		5	4.2		
Moy. St D. ±		6.53	9.49	10.10	8.33	6	5.24	4.6

ml) CHEZ LA MERE
VOIE INTRA-MUSCULAIRE

h	4 h 30	5 h	5 h 30	6 h	6 h 30	7 h	7 h 30	8 h
.2	3.4	2.6	2.2					
.6	2.2							
.2								
.4	3	1.7	1.25	1.20	1.15			
.6	2.86	2.15	1.72	1.20	1.15			

TABLEAU V CONCENTRATIONS D'AMOXICI

NOM	POIDS	30'	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h	3
PAD..,	59					5.3		
CAC..,	76							
BEN..,	66							
FIG..,	60		1.45					
MOR..,	66		1.11					
DES..,	75					5.4		
BRE..,	67			0.52				
MEC..,	60				3			
LEP..,	72							
OUG..,	67				4			
NAC..,	56						7.4	
RAL..,	66			4.6				
TAU..,	67			0.94				
GAY..,	66							
VED..,	64						5.8	
RIB..,	62							
MON..,	67		0.98					
DOU..,	74		5					
VAL..,	48							
DUC..,	67				3			
Moy. St dev.			2.13	2.02	3.33	5.35	6.6	3

h	4 h 30	5 h	5 h 30	6 h	6 h 30	7 h	7 h 30	8 h
.6								
				1.3				
	1.15							
	3.5							
						1.7		
2.6	2.32			1.3		1.7		

TABLEAU VI CONCENTRATION D'AMOXIC
APRES INJECTIO

NOM	POIDS	30'	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h	3
PAD..,	59	0	0.12	0.92		7.8		
CAC..,	76	0	0	0.26	0.43	1	3.4	
BEN..,	66	0	0	0.25	0.56	0.88	0.92	
FIG..,	60	0.22						
MOR..,	66		0					
DES..,	75	0	0	0.17	0.68	1.6	3	
BRE..,	67	0	0					
MEC..,	60	0	0		2.7			
LEP..,	72		2.4		13	13.5		15
OUG..,	67	0	0		0.96			
NAC..,	56	0.44	0.56	0.76	2.6		10.5	
RAL..,	66			0.62				
TAU..,	67		0					
GAY..,	66	0	0	0	0.15	0.3	0.84	3
VED..,	64	1.4	2.6		2.7		14	
RIB..,	62					8.2	13	13
MON..,	67			3				
DOU..,	74	0	0					
VAL..,	48	0,16	0.28	0.78	2.5	3.6	3.8	
DUC..,	67	0	0	0.25	0.7	1		
Moy. St D. ±		0.15	0.37	0.70	2.45	4.20	6.18	8.

h	4 h 30	5 h	5 h 30	6 h	6 h 30	7 h	7 h 30	8 h
	7.6	8.4	7	5.6				
3.3	3							
5.5	15.5							
5.4	7.6	7.6	9.6	12	7.6			
8.05	8.42	8	8.3	8.8	7.6			

TABLEAU VII INJECTION D'UN GRAMM
CONCENTRATIONS DAN

NOM	Pds	15'	30'	45'	1h	15'	30'	45'	2h	15'	30'	4
NAB..,	55	30	20	15	11.5							
LEL..,	49.5	44	16	9.5	8	5.8	4.6		4.2			
SAD..,	61	26	26									
ILL.., B	48	22	12.5	9.25	8	5.5	4.5	2.70	2.70	1.65	1.20	1
LEF.., A	70	15	12	7.75	5.25	4.5	3	2.10	1.25		0.80	
DER..,	66	23	18.5	12.5								
LAM..,	66	180	80	20								
CAZ..,	56	20.5	21	12	9.6							
Moy. ± St D.		45,07	25,77	12,28	8,27	5,26	4,03	2,40	2,71	1,65	1	1,

'AMOXICILLINE INTRA-VEINEUX EN 20'
E SAC MATERNEL

3 h	15'	30'	45'	4h	15'	30'	45'	5h	15'	30'	45'	6h	15'
.4		1.6											
.10		0.82		0.54	0.40	0.37	0.30		0.25				
.70		0.70		0.54		0.25		0.22		0.16		0.12	
1,73		1,04		0,54	0,40	0,31	0,30	0,22	0,25	0,16		0,12	

TABLEAU VIII INJECTION D'UN GRAM
CONCENTRATIONS DA

NOM	Pds	15'	30'	45'	1 h	15'	30'	45'	2h	15'	30'	4
NAB..,	55			9								
LEL..,	49.5											
SAD..,	61		10.5									
ILL..,	48											
LEF..,	70											
DER..,	66				6.4							
LAM..,	66				9.4							
CAZ..,	58					6.6						

AMOXICILLINE INTRA-VEINEUX EN 20'
CORDON OMBILICAL

	15'	30'	45'	4h	15'	30'	45'	5h	15'	30'	45'	6h	15'
						1.7							

TABLEAU IX INJECTION D'UN GRAMME
CONCENTRATIONS

Nom	*Pds*	*15'*	*30'*	*45'*	*1h*	*15'*	*30'*	*45'*	*2 h*	*15'*	*30'*	*4*
NAB..,	55		0.1	1.1	1.9	2.7						
LEL..,	49.5	0.54		2.3	2.5	5.3	10.05		8.4			
SAD..,	61	0.44	1.8									
ILL.., B	48		0	0,36	0.70	1	1.1	1.5	1.7	4.4		
LEF.., A	70	0.24	0.31	0.40	0.60		0.66	1	1.15		1.5	
DER..,	66	0	0..46	1.7								
LAM..,	66	0.3	0.6	2.1	3.7							
CAZ..,	58	0.58	0.76	1.7	2.3	5.4						
Moy. ± *St D.*		*0.36*	*0.67*	*1.38*	*1.95*	*3.70*	*3.93*	*1.2*	*3.75*	*4.4*	*1.5*	

AMOXICILLINE I.V. EN 20'
LACENTAIRES

3h	15'	30'	45'	4h	15'	30'	45'	4h	15'	30'	45'	6h	15'
9.		8.3											
.8		5.4		9	8	7.8		6.5	4.4	4.4	3.2		
.8		2.9		2.6		2.4		3		2.4		2.3	
5.2		5.53		5.8	8	5.1		4.75	4.4	3.4	3.2	2.3	

TABLEAU X CONCENTRATIONS MATERNELLES (mcg/ml) FŒTALES ET AMNIOTIQUES APRES INJECTIONS REPETEES D'UN GRAMME D'AMOXICILLINE

Noms Nombre d'injections	*Heures prélèvements par rapport à la dernière injection*	*Taux sériques maternels*	*Taux sériques fœtaux*	*Taux amniotiques*
RAY..., 5 injections	5 h	2.80		12
	6 h	1.65	2.2	14.5
MIL.., 3 injections	3 h	6,8		19
	4 h	3,6		22
	5 h	2,4		24
	6 h	1	2.6	21
VEN..., 2 injections	4 h	1.2	1.7	13
GON.., 2 injections	5 h	3.5	4.4	18

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
J. LATRILLE

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J.P. DUBECQ

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 21 septembre 1977
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

---

1 - AMON I., AMON K.-
Passage des médicaments dans le liquide amniotique.-
Zbl. Gynäk., 1976, 98, n° 16, 961-969.

2 - ANTIC M. et Coll.-
Influence of the premature rupture of the membranes on the further course of delivery.-
God. Zb. Med. Fak. Skopje, 1974, 20, 275-279.

3 - ARTHUR L.J.H., BURLAND W.L.-
Le transfert de la céphalorodine de la mère au fœtus.-
Arch. Dis. Child., 1969, 44, n° 233, 82-83.

4 - BARBARO C.A.-
Pronostic fœtal après rupture prématurée spontanée des membranes.-
Méd. J.Austr. , 1967, 54, n° 2, 57-59.

5 - BASTERT G., WALLHAUSER K.H., WERNICKE K., MULLER W.G.-
Etudes pharmacocinétiques du passage des antibioques dans le liquide amniotique en fin de grossesse. I - Ampicilline.-
Z. Bebursh. Perinat., 1973, 177, n° 5, 330-339.

6 - BASTERT G., WALLHAUSER K.H., WERNICKE K., MULLER W.G.-
Etudes pharmacocinétiques du transfert d'antibiotique en fin de grossesse. 2 - La céphalotine.-
Z. Geburtsh. Gynäk., 1974, 178, n° 3, 164-172.

7 - BAUER C.R., STERN L., COLLE E.-
Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1976, 124, n° 7, 712-718.

8 - BLECHER T.E., EDGAR W.M., MELVILLE H.A.H., PEEL K.R.-
Passage transplacentaire de l'ampicilline.-
Brit. Med. J., 1966, n° 5480, 137-139.

9 - BRAY R.F., BOE R.W., JOHNSON W.L.-
Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy.-
Am. J. Obstet. Gynecol., 1966, 96, 938-942.

10 - BRELJE M.C., KALTREIDER D.F., KASSIR L.-
Emploi d'antibiotiques vaginaux dans la rupture prématurée des membranes.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 94, n° 7, 889-897

11 - BUEMANN B., LANGE P.-
Rupture prématurée des membranes aux poids fœtaux de 1 000 - 2 500 g.-
Acta Obstet. Gynec. Scand., 1962, 41, n° 4, 346-356.

12 - BUNIATOVA I.M.-
Particularités de la perméabilité de la barrière placentaire et répartition de la monomycine dans les organes du rat atteint de septicémie staphylococcique.-
Akush. i Ginek., 1972, n° 6, 70-71.

13 - BURGER J.P.-
Rupture prématurée des membranes. Incidence néonatale. Conduite thérapeutique.
Strasbourg Méd., 1960, 120, n° 8, 557-562.

14 - CATZ C., YAFFE S.J.-
Le passage des médicaments de la mère au fœtus.-
Rev. Prat., 1976, 26, 3, 165-168.

15 - CHABBERT Y.A.-
Rapport d'expertise bactériologique. Amoxicilline.-
Beecham Sévigné, 1972.

16 - CHARLES D.-
Placental transmission of antibiotics.-
J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw., 1954, 61, 750-757.

17 - CHARLES D.-
Placental transmission of antibiotics.-
J. Obstet. Gynecol., 1972, 79, 750-757.

18 - CHASTRUSSE L. et Coll.-
Etude bactériologique de liquide amniotique après rupture prématurée des membranes. Déductions thérapeutiques.-
Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstet. Fran., 1966, 18, n° 4, 392-394.

19 - CHELIUS H.H., HUSSTEDT W., FREIESLEBEN H.-
Cinétique fœto-maternelle des antibiotiques en recherche animale.
I - Ampicilline.

20 - DAUBENFELD O., MODDE H., HIRSCH H.A.-
Transfer of gentamicin to the fetus and the amniotic fluid during a steady state in the mother.-
Arch. Gynäk, 1974, 217-233.

21 - DAWES G.S.-
A theorical analysis of fetal drug elimination.-
Proceedings of an international Symposium on fetal pharmacology, Boreus edit., Stockholm, 1971.

22 - DAWES G.S.-
Fetal haemodynamics dans Bases Fondamentales de l'anesthésie et de la réanimation obstétricales.-
Arnette, Paris, 1973.

23 - DEPP R., KIND A.C., KIRBY W.M.M., JOHNSON W.L.-
Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into the fœtus and the amniotic fluid.-
Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 107, 1054-1057.

24 - DUVAL J., MORA M., CHARTIER M., MANSOUR N.-
La céphalexine. Son transfert placentaire.-
Nouv. Presse Méd., 1972, 1, n° 21, 1419-1420.

25 - ENGELMANN P., TESCHER M.-
Placenta et médicaments.-
Rev. Prat. Paris, 1972, 22, n° 7, 1005-1013.

26 - FREEMAN D.W., MATSEN J.M., ARNOLD N.I.-
Taux de gentamycine du liquide amniotique du sérum maternel et du cordon après installation intra-amniotique chez une patiente présentant une rupture prématurée des membranes.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1972, 113, n° 8, 1138-1141.

27 - GAGNAIRE J.C.-
Rupture prématurée des membranes.-
Cah. Méd. Lyon., 1975, 51, n° 16, 881.

28 - GIBBS R.S., WEINSTEIN A.J.-
Puerperal infection in the antibiotic era.-
Am. J. Obstet. Gynec., 1976, 124, n° 7, 769-783.

29 - GINSBURG J.-
Placental drug transfer.-
Ann. Rew. Pharmacol., 1971, 11, 387-408.

30 - GLISSE M.-
Contribution à la thérapeutique s'appliquant aux ruptures prématurées des membranes survenues plus de 12 heures avant l'accouchement d'un prématuré de moins de 2 500 g. A propos de 115 cas observés à la Maternité Port-Royal à Paris.-
Thèse Paris, 1972, n° 61.

31 - GOOD R.G., JOHNSON G.H.-
Transfert placentaire de kanamycine au cours de la grossesse avancée.-
Obstet. and Gynec., 1971, 38, n° 1, 60-62.

32 - GRANDHI P. de, HIRSH H.A.-
Les antibiotiques chez la femme enceinte.-
Gaz. Méd. de France, 1974, 81, 6, 595-608.

33 - GUIBERT J., LAVARDE M., GOLDSTEIN F.-
Cefazoline : pharmacologie comparée avec deux autres cephalosporines.-
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, supp. au n° 17, 19-20.

34 - GUNTHER H., KUNSE M.-
Rupture prématurée des membranes et prématurité.-
Zbl. Gynäk., 1976, 98, n° 22, 1383-1388.

35 - HEAD S.A.-
Premature rupture of the fetal membranes.-
J. Amer. Osteopath. Ass, 1975, 75, n° 1, 55-57.

36 - HERNANDEZ M.P.-
Rupture prématurée des membranes.-
Rev. Soc. Med. Centro Materno-infant. (Mexico), 1971, 11, n° 1, 104-110.

37 - HEYMAN M.A.-
Interrelations of fetal circulation and the placental transfer of drugs.-
Fed. Proc., 1972, 31, 44-47.

38 - HIRSCH H.A., HERBST S., LANG R., DETTLI L., GABLINGER A.-
Transfer of a new cephalosporin antibiotic to the fetus and the amniotic fluid during a continous infusion (steady state) and single repeated intravenous injections to the mother.-
Arch. Gynäk., 1974, 216, n° 1, 1-14.

39 - HIRSCH H.A., DREHER E., PERROCHET A., SCHMID E.-
Transfer of ampicillin to the fetus and amniotic fluid during continous infusion (steady state) and by repeated single intravenous injections to the mother.-
Zeitschift fr klinik und therapie der infktionen, 1974, 2, 207.

40 - HUMPREY M.D.-
Post partum infection. A survey.-
Med. J. Aust., 1972, 2, 657.

41 - HUTER J., HORR H.J.-
Effets transplacentaires chez le fœtus du médicament administré à la mère.-
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1968, 20, n° 5 bis, 300-302.

42 - JEANIN -
Infection amniotique.-
E.M.C., Obst. Vol. 3, 5072, A 10.

43 - JEWETT J.F.-
Prolonged rupture of the membranes.-
New Engl. J. Med., 1975, 292, n° 14, 752-753.

44 - JUCHAU M.R., DYER D.C.-
Pharmacology of the placenta.-
Pediat. Clin. North. Am., 1972, 19, 65-79.

45 - KAUFFMAN R.E., BOULOS B.M., AZARNOFF D.L.-
Placental transfer of penicillin G during constant-rate infusion in the goat.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, 117, n° 1, 64-68.

46 - KENT S.P., WIDEMAN G.L.-
Le traitement antibiotique prophylactique des nourrissons nés après rupture prématurée des membranes.-
J.A.M.A., 1959, 171, n° 9, 1199-1203.

47 - KHUN et Coll.-
Utilisation de l'ampicilline comme antibiothérapie de couverture après rupture prématurée des membranes : notre expérience clinique et biologique.-
Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstét. Franç., 1970, 22, n° 5, 559-564.

48 - KOLONJA S.-
La rupture précoce de la poche des eaux présente-t-elle un plus grand danger pour la mère et pour l'enfant ? -
Wien. Klin. Wschr., 1958, 70, n° 15, 264-265.

49 - KOTUA E.N., MOROZ A.F.-
Passage de l'érythromycine et de la ristomycine dans le sang, le placenta et le fœtus à différents stades de la grossesse dans l'infection staphylococcique généralisée de la souris albinos.-
Akush. i. Guinek., 1971, n° 3, 55-60.

50 - KURYUSCHENKOV A.P.-
penetration of antibiotics through the placenta and their effect on the development of the embryon and the foetus.-
Akush. i Guinek., 1975, n° 9, 1-6.

51 - KVIST CHRISTENSEN K. et Coll.-
A study of complications in preterm deliveries after prolonged premature rupture of the membranes.-
Obstet. and Gynec., 1976, 48, n° 6, 670-677.

52 - LABURTHE J.-
Antibiotiques et grossesse.-
Schweiz. APoth. Ztg., 1973, 111 537.

53 - LACARCE C.-
La rupture prématurée des membranes et l'antibiothérapie prophylactique.-
Thèse Bordeaux, 1976.

54 - LANIER J.R. et Coll.-
Fréquence des complications maternelles et fœtales associées à la rupture prématurée des membranes avant le début du travail.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 81, n° 4, 658-665.

55 - LEBHERZ T.B., HELLMAN L.P., MADDING R., ANCTIL A., ARJE S.L.-
Double blind study of premature rupture of membranes.-
Am. J. Obstet. Gynecol., 1963, 87, 218-225.

56 - LENG B.,LENG J.J., LESGOUARRES M.T., DUBECQ J.P.-
Etude des concentrations de métampicilline dans le sang maternel, fœtal et dans le liquide amniotique.-
Rev. Franç. Gynéc., 1976, 71, 12, 775-777.

57 - LENG J.J., LENG B., DUBECQ J.P.-
Passage placentaire et amniotique de divers antibiotiques au cours de l'accouchement.-
XXVIème Congrès de la Fédération de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française. Lyon, 1976.

58 - LENG B., LENG J.J., LESGOUARRES M.T., DUBECQ J.P.-
Pharmacocinétique de la céfaprim. Intérêt de l'étude de son passage transplacentaire. Possibilité d'utilisation au cours des ruptures prématurées des membranes.-
Rev. Franç. Gynéc., 1977, 72, 5, 397-402.

59 - LENG B., LENG J.J., NADAU M., DUBECQ J.P., LATRILLE J.-
Passage placentaire et amniotique de la céfazoline au cours de l'accouchement.-
A paraître Semaine des Hôpitaux Thérapeutiques.

60 - LENG B., SAUX M.C., LATRILLE J.-
Pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le sujet normal.-
Expertise clinique à paraître.

61 - LONG R.F., MARKS J.-
Le transfert des médicaments à travers le placenta.-
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, n° 4, 318-321.

62 - LYZIKOV N.F.-
Les principes du traitement de la grossesse et du travail compliqué par rupture prématurée des membranes.-
Akush. i Guinek., 1969, n° 7, 25-27.

63 - MAC AULAY M.A., ABOU-SABE, CHARLES D.-
Transfert placentaire d'ampicilline.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 96, n° 7, 943-950.

64 - MAC AULAY M.A., MOLLOY W.B., CHARLES D.-
Transport placentaire de la méthicilline.-
Am. J. Obstet. Gynec., 1973, 115, n° 1, 58-65.

65 - MIRONOVA T.A.-
Méthode conservatrice-expectative dans le traitement de la grossesse avec perte précoce du liquide amniotique à un terme insuffisamment avancé de la grossesse.-
Akush. i Guinek., 1965, n° 4, 76-79.

66 - MORRISON J.C., WISER W.L., ROSSER S., GAYDEN J.O., BUCOVAZ E.T., WHYBREW W.D., FISH S.A.-
Metabolites mepiridine related to the fetal depression.-
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1973, 115, n° 8, 1132-1137.

67 - MORROW S., PALMISANO P., CASSADY G.-
Le transfert placentaire de céphalothine.-
J. of Ped., 1968, 75, n° 2, 262-264.

68 - MULLER H., KUBLI F.-
The amniotic infection syndrome and premature rupture of the amnion. Manifest and threatening unspecific intrauterine infections of the last third of pregnancy.-
Z. Geburtsh. Perinat., 1975, 179, n° 2, 77-100.

69 - NADAU M.-
Passage placentaire et amniotique de quatre antibiotiques au cours de l'accouchement.-
Thèse Bordeaux, n° 289, 1976.

70 - NURAZYAN A.G. et Coll.-
Pharmacocinétique de la pénicilline chez la lapine gravidique et son foetus.-
Akusch. i Guinek., 1974, n° 11, 69-70.

71 - OH W., KELLER R., KLEIN R.I., KUNSTADTER R.H.-
Des antibiotiques chez les nouveaux-nés pour ruptures prématurée des membranes : étude de l'utilisation prophylactique chez les nourrissons prématurés.-
Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, n° 2, 149-153.

72 - OLDER P.O., HARRIS J.M.-
Placental transfer of tubocurarine.-
Brit. J. Anesth., 1968, 40, 459-463.

73 - PATERSON L., HENDERSON A., LUNAN C.B., MAC GURK S.-
Transfert de la céphalotine sodique au foetus.-
J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw., 1970, 77, n° 6, 565-566.

74 - PATSCH R., MULLER R.-
Passage transplacentaire de l'ampicilline dans la grossesse avancée et à l'accouchement.
Arch. Gynäk., 1971, 209, n° 4, 371-379.

75 - PRAKASH A., CHALMERS J.A., ONOJOBI O.I.A., HENDERSON R.J., CUMMINGS P.-
Transfert de limecycline et de céphaloridine de la mère au foetus. Etude comparative.-
J. Obst. Gyn. Brit. Commonw., 1970, 77, n° 3, 247-252.

76 - RAMIREZ CUETO G. et Coll.-
Premature rupture of membranes.-
Gynec. Obstet. Mex., 1975, 38, n° 225, 21-29.

77 - RICHARDSON C.J., POMERANCE J.J., CUNNINGHAM M.D., GLUCK L.-
Acceleration of fetal lung maturation following rupture of the membranes.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, 118, n° 8, 1115-1118.

78 - RIVIERE M., CHASTRUSSE L., PLAVONIL G.-
Le pronostic dans la rupture prématurée des membranes (à propos de 877 observations).-
Gynec. et Obstet., 1965, 64, n° 2, 159-174.

79 - ROUVILLOIS J.L., PAPIERNIK E., AMIEL-TISON C.-
Prophylaxie de l'infection en cas de rupture prémarutée des membranes. A propos de 150 cas traités par antibiotiques et tocolytiques.-
J. Gynec. Obstet. Biol. Repr., 1973, n° 3, 271-281.

80 - ROVINSKY J.J., SHAPIRO W.J.-
Traitement de la rupture prématurée des membranes. I - Près du terme.-
Obstet. and Gynec., 1968, 32, n° 6, 855-866.

81 - ROVINSKY J.J., SHAPIRO W.J.-
Traitement de la rupture prématurée des membranes. I - Presqu'à terme.-
Int. Surg. Dig., 1969, 78, n° 4, 164-165.

82 - ROYER P.-
Médicaments et grossesse.-
IIème Congrès de Périnatologie organisé par les Laboratoires Guigoz, Monaco, 1973.

83 - RUSSEL K.P., ANDERSON G.V.-
Le déclenchement du travail dans la rupture prématurée des membranes.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1962, 83, n° 7, 930-937.

84 - SELL E.J., HARRIS T.R.-
Association of premature rupture of membranes with idiopathic respiratory distress syndrome.-
Obstet. and Gynec., 1977, 49, n° 2, 167-169.

85 - SUTHERLAND R., ROLINSON G.N.-
Antimicrobial agents and chemotherapy.-
Beecham-Sevigné, 1970.

86 - SUTHERLAND R., ELSON S., CROYDON E.A.P.-
Metampicillin. Antibacterial activity and absorption and excretion in man.-
Chemotherapy, 1972, 17, 145-160.

87 - TANCREDE C., BETOURE B.-
Etude bactériologique, pharmacologique et clinique de la céfazoline.-
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, Supp. au n° 17, 34-39.

88 - THIRINGER K.-
Mortality and morbidity studies of infants after premature rupture of the membranes.-
Lakartidningen, 1976, 73, n° 15, 1418-1420.

89 - WASZ-HOCKERT O., NUMMI S., VUOPALA S., JARVINEN P.A.-
Passage transplacentaire de l'azidocilline, de l'ampicilline et de la pénicilline G au cours de la grossesse, à ses débuts et avancée.-
Acta Paediat. Scand., 1970, Supp. 206, 109-110.

90 - WEBB G.A.-
Mort maternelle avec rupture prématurée des membranes.-
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 98, n° 5, 594-601.

91 - WILLIAMS J.D., FELTON D.J.C.-
Le passage de l'ampicilline dans le liquide amniotique et la circulation foetale.-
J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw., 1966, 73, n° 4, 654-657.

92 - WILSON M.G., ARMSTRONG D.H., NELSON R.C., BOAK R.A.-
Rupture prolongée des membranes foetales. Effet sur le nouveau-né.-
Amer. J. Dis. Child, 1964, 107, n° 2, 138-146.

93 - WOLF R.L, et Coll.-
Prolonged rupture of foetal membranes and neonatal infections.-
S. Afr. Med. J., 1976, 50, n° 15, 574-576.

94 - YARMOSHKEVICH Y.G.-
Caractéristiques spécifiques du passage transplacentaire de la kanamycine dans la grossesse non compliquée.-
Akush. i Guinek., 1972, n° 11, 54-57.

95 - ZBYKOVSKAIA N.M.-
Characteristics of the condition of the fetus in premature rupture of fetal membranes.-
Vopr. Okhr. Materin. Det., 1974, 19, n° 1, 81-84.

Editions BERGERET 71 - 73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59